

# Impfung gegen Zervixkarzinom

Titel



Privatdozentin Dr. Monika Hampf  
Foto: „tell someone“-Aktionsbüro.

Eine persistierende Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) ist eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung des Zervix-, Vulva- und Analkarzinoms. Das HP-Virus ist das häufigste durch Geschlechtsverkehr übertragene Virus weltweit, die Durchseuchung in der Bevölkerung (70 bis 80 Prozent) ist sehr hoch.

Seit Oktober 2006 ist der erste Impfstoff gegen eine HPV-Infektion in Deutschland erhältlich. Es handelt sich um den prophylaktischen, von der Firma Sanofi Pasteur MSD entwickelten Vierfachimpfstoff Gardasil<sup>®</sup>, der gegen die zwei häufigsten krebsauslösenden HPV-Typen 16 und 18 und gegen die beiden für 90 Prozent der Genitalwarzen verantwortlichen low-risk-Typen 6 und 11 gerichtet ist. Ein zweiter Impfstoff steht kurz vor der Markteinführung: Der von der Firma GSK entwickelte Impfstoff Cervarix<sup>®</sup> ist ein bivalenter Impfstoff, der gegen die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 wirkt. Diese Impfstoffe stellen einen Meilenstein im Kampf gegen das Zervixkarzinom dar, das in Europa mit jährlich 33 500 neu erkrankten Frauen der zweithäufigste Krebs bei jungen Frauen darstellt. Darüber hinaus wird auch auf die HPV-Prophylaxe ohne Impfstoff, zum Beispiel kein Geschlechtsverkehr, kein Partnerwechsel oder die Verwendung von Kondomen hingewiesen.

## Molekularbiologische Grundlagen der Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV)

Papillomviren gehören zur Gruppe der Tumoviren. Es handelt sich um 55 nm große Viruspartikel mit einer aus 8000 Basenpaaren bestehenden zirkulären DNA, die aus early (E1 bis E7) und late Genen (L1, L2) besteht. Das Virus ist streng wirtsspezifisch, das heißt infiziert entweder Tiere oder Menschen (humaner Papillomavirus – HPV). HPV ist ein epitheliotropes Virus, das das mehrschichtige Plattenepithel der Schleimhäute (Zervix, Scheide) und Haut (Vulva) des Genitale infiziert. Über kleine Einrisse in der Haut, Schleimhaut oder im Bereich der Transformationszone des Gebärmutterhalses gelangt das Virus in die Zellen der Basalzellschicht des mehrschichtigen Plattenepithels, wo zunächst die Produktion der „frühen Gene“ stattfindet. Im Rahmen der Differenzierung der Zellen des Epithels gelangt die Virus-DNA in die oberen Schichten des Plattenepithels, in denen nach Produktion der Hüllproteine (Expression der späten Gene L1/L2-Gene) die Viruspartikel zusammengesetzt werden, die dann mit den sich abschilfernden Zellen der Superficialschicht in die Umgebung freigesetzt werden. Die Virusproduktion ist somit abhängig von der Differenzierung der Zellen im Epithel (siehe

Abbildung 1). Die HPV-Infektion ist ausschließlich eine lokale Infektion, der Virus breitet sich nicht im Blutkreislauf der infizierten Patientin aus. Entsprechend ihrer Zuordnung zu den Krankheitsbildern unterscheiden wir low-risk-HPV-Typen, zum Beispiel HPV 6 und 11, die vor allem für die Entstehung der gutartigen Genitalwarzen und der kindlichen Larynxpapillome verantwortlich sind, und high-risk-Typen, die

für die Krebsentstehung (Zervix, Vulva, Scheide, Penis, HNO-Tumore) verantwortlich sind (zum Beispiel HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 usw.).

Eine dauerhafte Infektion mit high-risk-HPV ist eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung der schweren Präneoplasie der Zervix und des Zervixkarzinomes. Das Zervixkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung junger

Abbildung 1: Nach stattgefundenener Infektion über Mikroläsionen findet die Produktion von humanen Papillomviren im mehrschichtigen Platten- und Zylinderepithel des weiblichen Genitale statt. Fertige Viruspartikel werden mit den sich abschilfernden Superficialzellen an die Umgebung (zum Beispiel Zervixschleim) abgegeben.

Abbildung: Nature Reviews/Cancer

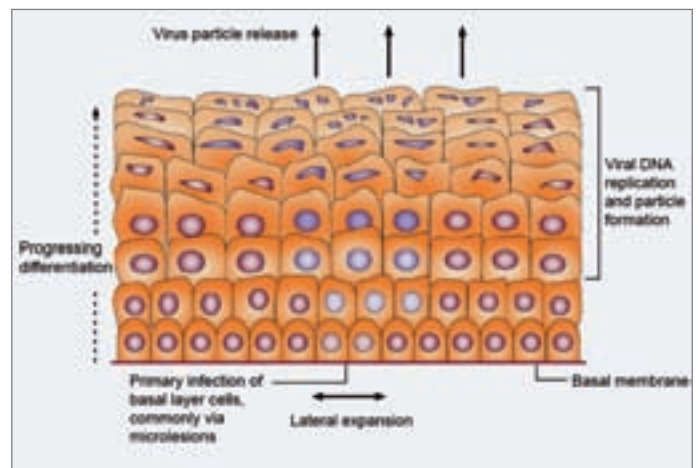




Abbildung 2: Kolposkopisches Bild eines Zervixkarzinoms und eines HPV-induzierten Mikrokarzinoms der Vulva mit umgebender vulvärer intraepithelialer Neoplasie III bei einer 35-jährigen Patientin.

Die spontane Ausheilung der Infektion erfolgt bei einem Großteil der Frauen innerhalb von zwölf bis 18 Monaten, da das körpereigene Immunsystem die Infektion in Schach hält und den für die Krebsentstehung erforderlichen Einbau der Virus-DNA in die Erbsubstanz der infizierten Frau verhindern kann. Nur ein geringer Anteil wird eine bleibende Infektion entwickeln (ca. zehn Prozent) mit dem Risiko der Entstehung einer Vorstufe oder eines Genitalkrebses (Gebärmutterhals, Vulva), weil die nach Einbau der Virus-DNA in das Genom des Wirtes exprimierten Onkogene E6 und E7 über Inaktivierung der Tumorsuppressorgene p53 und dem Retinoblastomgen (Rb) zu einem ungehemmten Zellwachstum und somit zur Krebsentstehung führen. Der zeitliche Rahmen von der Infektion bis zum Karzinom beträgt in der Regel zehn bis 15 Jahre. Prädisponierende Faktoren sind Erkrankungen, die mit einer gestörten Immunabwehr einhergehen (HIV), Nikotinabusus, häufig wechselnde Geschlechtspartner, Multiparität, virale Faktoren, usw.

Frauen (unter 50 Jahre) in Deutschland, ca. 7000 Frauen erkranken pro Jahr an diesem Tumor und ca. 2000 versterben daran. Weltweit liegen die entsprechenden Daten bei 500 000 Neuerkrankungen und 230 000 Todesfällen. Bei jungen Patientinnen spielt das Virus auch eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung der Vorstufen und bösartigen Veränderungen am äußeren Genitale (Vulva) und der Scheide (siehe

Abbildung 2). HPV ist das häufigste durch ungeschützten Geschlechtsverkehr übertragene Virus weltweit. Die Durchseuchung mit diesem Virus ist sehr hoch, mindestens 70 bis 80 Prozent der Frauen machen in ihrem Leben die Infektion durch, meist jedoch symptomlos, das heißt die Frau oder der Mann sind mit dem Virus vorübergehend infiziert, ohne dass sie es merken oder (sichtbare) Veränderungen haben.

Die sekundäre Prävention zur Verhinderung HPV-induzierter maligner Erkrankungen ist die Diagnosestellung im Stadium einer leichten Zellveränderung oder Präkanzerose im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung und somit eine rechtzeitige Therapie. Die Teilnahme an diesem Programm beträgt in der Bundesrepublik Deutschland jedoch nur 50 Prozent, sodass in Deutschland jährlich ca.

Anzeige

## Unsere Kunden wissen wie gut wir sind.

Die Privatabrechnung ist ein wichtiger Bestandteil Ihrer Praxiseinnahmen. Hier sollte die beste Betreuung gerade gut genug sein. Unsere letzte Kundenbefragung bescheinigt Medas Spitzenwerte in Qualität und Leistung:

**Note 1,09 für die Freundlichkeit unseres Teams**  
**Note 1,17 für die fachliche Betreuung**

Mittelmäßigkeit zum Billigtarif überlassen wir anderen. Unsere Kunden und wir sind uns einig: „Qualität und Service sind ihren Preis wert!“

Infos unter **089 14310-115**  
Frau Stimmler freut sich auf Ihren Anruf.



Medas GmbH  
Treuhandgesellschaft für  
Wirtschaftsinkasso und  
medizinische Abrechnungen  
Messerschmittstraße 4  
80992 München  
Telefax 089 14310-200  
info@medas.de  
www.medas.de

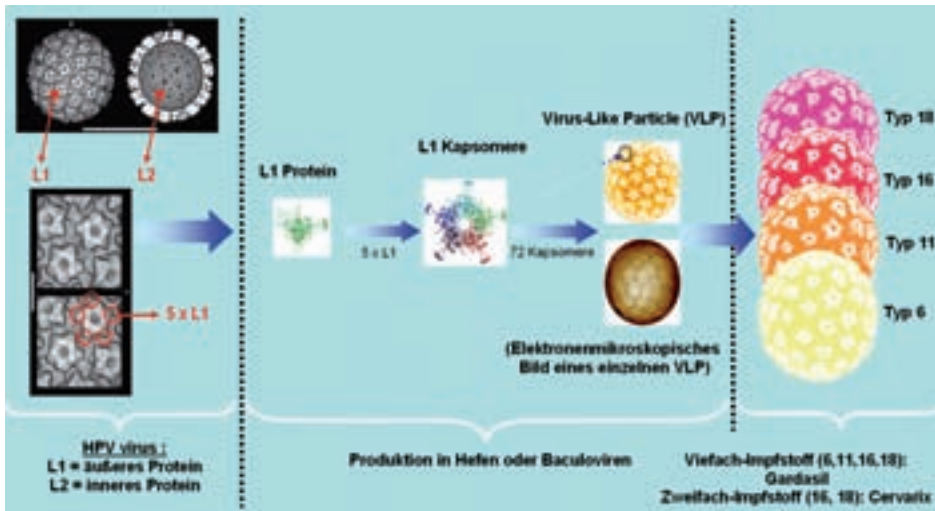


Abbildung 3: Gentechnische Herstellung der prophylaktischen HPV-Impfstoffe in Hefen oder Baculoviren. Die Impfstoffe bestehen aus Kapsiden, die keine Virus-DNA enthalten, somit nicht infektiös, jedoch hochimmunogen und gut verträglich sind.

Entdeckung, dass (nur) die Virushüllen (Kapside) der Papillomviren die Bildung schützender Antikörper im menschlichen Körper induzieren. Diese im Labor durch Expression der Kapsidgene L1 und L2 hergestellten Kapside enthalten keine virale Erbsubstanz (DNA) und sind deshalb nicht infektiös und völlig ungefährlich.

Zwei solcher prophylaktischer HPV-Impfstoffe wurden entwickelt: Der von der Firma GSK entwickelte bivalente HPV 16, 18 Impfstoff Cervarix® und der von der Firma Sanofi Pasteur & MSD entwickelte Vierfach-Impfstoff Gardasil® (HPV 6, 11, 16, 18). Beide Impfstoffe bestehen aus den oben erwähnten „leeren“ Kapsiden, so genannten VLP's (virus like particles), die entweder in Zellsystemen (Cervarix®) oder Hefen (Gardasil®) hergestellt werden (siehe Abbildung 3). Die Hochrisiko-HPV-Typen 16/18 sind für ca. 70 Prozent der Zervixkarzinome weltweit verantwortlich, sodass die beiden Impfstoffe theoretisch ca. 70 Prozent der Zervixkarzinome verhindern können. Durch eine neuerdings nachgewiesene Kreuzimmunität gegen weitere Virus-Typen (HPV 31, 45, 52, 58) erhöht sich dieser Anteil wohl auf an die 80 Prozent. Der zusätzlich die gutartigen HPV-Typen 6, 11 beinhaltende Impfstoff Gardasil® schützt auch in ca. 90 Prozent gegen Genitalwarzen.

Primärer Endpunkt	N	Wirksamkeit (CI)	Follow-up
HPV 6/11/16/18-induzierte Infektion oder Erkrankung	551	96 Prozent (84 bis 100)	fünf Jahre
HPV 6/11/16/18-induzierte zervikale Läsion (zervikale intraepitheliale Neoplasie I bis III)	5,442	100 Prozent (87 bis 100)	zwei Jahre
HPV 6/11/16/18-induzierte vulväre und vaginale Läsionen und Genitalwarzen	5,442	100 Prozent (88 bis 100)	zwei Jahre
HPV 16/18-induzierte hochgradige intraepitheliale Neoplasien	12,157	100 Prozent (76 bis 100)	zwei Jahre

Tabelle: Ergebnisse in Bezug auf Verhinderung einer Infektion (Effektivität: 96 Prozent) bzw. Verhinderung einer Erkrankung (Effektivität: 100 Prozent), die mit dem Vierfach-Impfstoff Gardasil®, der seit Dezember 2006 in Deutschland zur Verfügung steht, erreicht wurden (maximal fünf Jahre Beobachtungszeit). (aus: Villa et al., Vaccine 24, 5571-5583, 2006).

Die Ergebnisse mit den beiden Impfstoffen, die jeweils an ca. 30 000 Frauen von 16 bis 26 Jahren (GSK bis 55. Lebensjahr) und zum Teil auch an Jungen und Mädchen im Alter von zehn bis 15 Jahren getestet wurden, sind sehr vielversprechend: keiner der Impflinge entwickelte in der Nachbeobachtungszeit von bis zu fünf Jahren eine Krebsvorstufe an Gebärmutterhals, Scheide (zervikale intraepitheliale Neoplasie) oder Scheideneingang (vaginale intraepitheliale Neoplasie, vulväre intraepitheliale Neoplasie) und auch keiner Krebs (Wirksamkeit des Impfstoffes in Bezug auf Verhinderung einer Erkrankung: 100 Prozent). Einige wenige entwickelten eine vorübergehende Infektion, die ausheilte (Wirksamkeit in Bezug auf Verhinderung einer Infektion: 96 Prozent). Der gleichzeitig gegen die Warzenviren HPV 6/11 schützende Impfstoff Gardasil® konnte auch die Entstehung von Genitalwarzen komplett verhindern (siehe Tabelle).

100 000 Frauen mit einer schweren Dysplasie behandelt werden müssen und 33 500 Zervixkarzinome und ca. 1500 HPV-induzierte Vulvakarzinome neu diagnostiziert werden.

Zur primären Prävention steht uns nunmehr ein prophylaktischer Impfstoff gegen eine HPV-Infektion zur Verfügung.

### Die HPV-Impfung

Die HPV-Infektion und somit die Entstehung des Zervixkarzinomes und in vielen Fällen des Vulvakarzinomes (vor allem bei jungen Frauen) kann durch eine prophylaktische HPV-Impfung verhindert werden.

Wegweisend im Hinblick auf die Entwicklung eines prophylaktischen Impfstoffes war die

Die beiden Impfstoffe sind hoch immunogen: alle Impflinge entwickelten Antikörper (Sero-konversionsrate: 100 Prozent) und die von beiden Impfstoffen erzeugten Antikörpertiter sind primär ca. 80- bis 100-fach höher als die durch eine natürliche Infektion hervorgerufenen Antikörpertiter und persistieren auf einem ca. 20-fach erhöhtem Niveau über fünf Jahre (bisherige Nachbeobachtungszeit). Inwieweit auch bei älteren Frauen und Männern der Impfstoff

wirkt, ist Gegenstand derzeit laufender Studien. Schwere Nebenwirkungen oder Autoimmunerkrankungen sind bislang nicht zu verzeichnen. Bis auf leichte Rötungen, Schwellungen und Schmerzen an der Einstichstelle, Grippe-symptomatik, Kopfschmerzen oder leicht erhöhte Körpertemperatur traten keine Nebenwirkungen auf. Die Impfung wird intramuskulär in drei Dosen am Tag null, nach einem Monat bzw. zwei und sechs Monaten verabreicht. Ob und wann eine Auffrischimpfung nötig sein wird, müssen die laufenden Langzeitstudien beantworten.

Die Zulassung des Vierfach-Impfstoffes Gardasil® erfolgte durch die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Juni 2006 in den USA, Mexiko, Brasilien, Australien und Neuseeland für die prophylaktische Impfung von Mädchen und jungen Frauen im Alter von neun bis 26 Jahren.

In Europa erfolgte die Zulassung von Gardasil® am 20. September 2006 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Empfohlen ist die Impfung für Jugendliche von neun bis 15 Jahren und junge Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren, da für diese Altersgruppen die Wirksamkeit des Impfstoffes bislang nachgewiesen werden konnte. Die Markteinführung des Zweifach-Impfstoffes Cervarix® wird für Mitte des Jahres 2007 erwartet.

Obwohl die Ständige Impfkommission (STIKO) Ende des Jahres 2006 noch keine offizielle Impfpflicht erteilt hatte, werden die Kosten für die HPV-Impfung in Deutschland von der Techniker Krankenkasse (TKK), der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) und der Deutschen Angestellten-Krankenkasse (DAK) für junge Frauen seit Dezember 2006/Anfang 2007 übernommen (AOK: neun bis 17 Jahre; TKK/DAK: elf bis 18 Jahre). Weiterhin übernehmen die meisten Betriebskrankenkassen die Impfkosten für junge Mädchen. Bei den anderen Krankenkassen sollte die Kostenübernahme angefragt werden. Am 23. März 2007 wurde im *Epidemiologischen Bulletin* des Robert Koch-Institutes die offizielle Mitteilung der STIKO veröffentlicht: Darin wird die Empfehlung zur generellen Impfung gegen HPV für Mädchen im Alter von zwölf bis 17 Jahren gegeben. Frauen, die innerhalb des von der STIKO empfohlenen Zeitraumes keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können ebenfalls von der Impfung profitieren (siehe Kasten).

Neben der Entwicklung eines optimalen Impfstoffes ist die Umsetzung eines wirksamen Konzeptes für die Anwendung der Impfung in der Zielpopulation eine entscheidende Voraussetzung für die Effektivität der Impfung. Nur

eine hohe Durchimpfungsrate von über 70 Prozent kann die Inzidenz von HPV-induzierten Läsionen in der Bevölkerung signifikant reduzieren. Da schon ca. 20 bis 40 Prozent der 15-jährigen Jugendlichen in Deutschland sexuellen Kontakt hatten und das Risiko der Infektion bereits beim ersten Geschlechtsverkehr gegeben ist, sollte die prophylaktische Impfung der jungen Mädchen (und Jungen) vor Aufnahme des ersten Sexualkontaktes erfolgen. Die Ansteckungsrate ist im Teenageralter am höchsten, sodass hier der größte Effekt zu erwarten ist. Doch das Risiko einer Infektion besteht generell für alle sexuell aktiven Frauen, sodass die Empfehlung auch für junge Frauen erteilt wurde. Erste Daten zeigen, dass eine Frau, die (vorübergehend) infiziert ist oder war, durch die Impfung eine Boosterung ihres natürlich erworbenen Antikörpertiters erfährt und deshalb auch von dem Impfstoff profitieren kann. Zusätzlich wird sie gegen die weiteren im Impfstoff enthaltenen Typen geschützt. Der Impfstoff hat keinen therapeutischen Effekt, das heißt Frauen mit bereits bestehenden Zellveränderungen können nicht geheilt werden.

Ideale Ansprechpartner für Aufklärung der Jugendlichen und Eltern und die Verabreichung des Impfstoffes sind die betreuenden Kinder- und Jugendärzte zum Beispiel im Rahmen der Jugenduntersuchung J1 oder die Gynäkologen, wenn die jungen Mädchen zur Pillenerstverordnung in die Praxis kommen. Weiterhin sollte durch Aufklärung der Mütter in den gynäko-

logischen Praxen die Impfung jugendlicher Töchter möglichst frühzeitig empfohlen werden. Öffentliche Aufklärungskampagnen und Aufklärungsaktionen in Schulen sind dringend erforderlich und werden bereits durchgeführt.

An der derzeit gängigen jährlichen Krebsvorsorgeuntersuchung darf und soll sich derzeit nichts ändern. Anzustreben ist eine hohe, flächendeckende Durchimpfungsrate der Frauen, die jedoch Jahrzehnte in Anspruch nehmen wird. Da es noch weitere krebsregende HPV-Typen gibt, die die Impfstoffe nicht abdecken, gegebenenfalls eine Virusschift unter einer laufenden Impfung auftreten könnte und im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung neben dem Pap-Abstrich weitere Untersuchungen durchgeführt werden (Untersuchung der Brust, Ultraschall, Inspektion der Vulva usw.) muss die Vorsorgeuntersuchung in der bisherigen Form unbedingt beibehalten werden, zumal nur jede zweite Frau an der Krebsvorsorge teilnimmt. Auch die Aufklärung im Rahmen der jährlichen Untersuchung stellt einen wichtigen präventiven Faktor dar, da Umfragen zufolge nur ca. vier Prozent der Frauen wissen, dass eine HPV-Infektion Krebs auslösen kann.

*Privatdozentin Dr. Monika Hampl,  
Oberärztin der Frauenklinik und Leiterin  
der Dysplasiesprechstunde, Universitäts-  
klinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5,  
40225 Düsseldorf*

## „tell someone: Ich sag's weiter – Du auch?“

Aufklärungskampagne zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs gestartet



Die Kampagne „tell someone: Ich sag's weiter – Du auch?“ will Mädchen und junge Frauen informieren und gleichzeitig motivieren weiterzusagen, was sie über die Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs wissen. Nina Petri, Mutter von zwei Töchtern, engagiert sich als prominente Botschafterin der Initiative: „Mädchen und junge Frauen sollen frühzeitig dafür sensibilisiert werden, wie sie Gebärmutterhalskrebs vorbeugen können. Gleichzeitig richtet sich die Kampagne auch an die Mütter: Sie tragen die Verantwortung für die Gesundheit ihrer Kinder.“

Die Broschüre „Wichtige Informationen für Mädchen und junge Frauen über Gebärmutterhalskrebs“ kann kostenfrei angefordert werden bei:

„tell someone“-Aktionsbüro, Circle Comm GmbH – Agentur für Gesundheitskommunikation, Ober-Ramstädter Straße 96, 64367 Mühlthal, Telefon 06151 3608791, Fax 06151 3608799, E-Mail: [service@tellsomeone.de](mailto:service@tellsomeone.de). Weitere Infos unter [www.tellsomeone.de](http://www.tellsomeone.de).